

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-OUEST

ANNÉE 1972

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

M. ALBY Jean-Louis, né le 6 Mai 1944 à Paris XV^e

présentée et soutenue publiquement le

1972

Macrogenitosomie par hyperplasie congénitale des surrenales
due à un déficit en 21 hydroxylase

Mise à jour et orientations thérapeutiques à propos de deux
cas familiaux récents

Président de thèse Monsieur le Professeur ROSSIER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547107_0012

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-OUEST

ANNÉE 1972

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

M. ALBY Jean-Louis, né le 6 Mai 1944 à Paris XV^e

présentée et soutenue publiquement le

1972

Macrogenitosomie par hyperplasie congénitale des surrenales
due à un déficit en 21 hydroxylase

Mise à jour et orientations thérapeutiques à propos de deux
cas familiaux récents

Président de thèse Monsieur le Professeur ROSSIER

ANNEE 1975

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDICINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

M. ALBY Jean-Louis, né le 6 Mai 1944 à Paris XV^e

1975

présentée et soutenue publiquement le



Macrogonitisme par hypothyroïdie congénitale des surrénales
due à un déficit en 21 hydroxylase
Mise à jour et orientation thérapeutiques à propos de deux
cas familiaux récents

président de thèse Monsieur le Professeur KOSIER

- A Monsieur le Professeur Rossier
qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette
thèse

- Au Docteur Henri Debray qui m'en a
procuré le sujet

- Au Docteur J. Thiroloix qui comme Chef
de Clinique m'a donné les premières bases de l'examen cli-
nique des malades

- A mes conférenciers A. Farah
J.C. Turpin

- A mes parents

A toute ma famille
A tous ceux qui m'ont guidé au long de
mes études

A mon grand-père le Docteur Louis Krontz
qu'il soit mon modèle

A ma femme mon meilleur confrère
A tous ceux de mes camarades de faculté
qui me sont chers.

Aux Laboratoires SOLAC, PFIZER, R. BELLON
en remerciement du concours qu'ils m'ont aimablement apporté.

I N T R O D U C T I O N

Il semble que cette maladie soit actuellement d'une fréquence accrue ; ce fait s'explique, d'une part en raison d'une meilleure connaissance clinique et biochimique des différents éléments du diagnostic aux différents âges de la vie, d'autre part, en raison du recul qui existe maintenant quant à la thérapeutique efficace par les corticoïdes : les sujets traités sont en mesure de procréer, venant ainsi augmenter le nombre des Hétérozygotes et des sujets atteints.

On peut dire que le risque, pour un individu donné, de posséder la tare, est estimé de façon variable, selon les pays : CHILDS l'estime à 1 pour 67 000 dans le Maryland et PRADER, à 1 pour 18 500 dans le Canton de Zurich, tout en pensant quant à lui que si tous les cas étaient recensés, la fréquence devrait s'élever à 1 pour 5 000, enfin, d'après WILKINS, en 1961, le nombre des Hétérozygotes à la tare, s'élevait à 1 pour 200, ce qui amenait le nombre des individus atteints à 1 pour 40 000 environ.

Cette maladie se transmet sur le mode autosomique récessif, seuls les Homozygotes au gène en cause sont atteints. Elle touche de façon égale le garçon et la fille ; elle est souvent méconnue chez le garçon dans ses formes mineures, ce qui explique la fausse prédominance chez la fille où l'ambiguïté sexuelle attirait plus facilement

l'attention.

Les manifestations de cette maladie demandent à être mieux connues, tant dans les formes à expression précoce, néonatales, chez la fille et dans la petite enfance chez le garçon, que dans les formes sévères plus tardivement, soit dans la période pubertaire et dans l'adolescence, soit à l'âge adulte.

R A P P E L H I S T O R I Q U E

L'hermaphrodisme, ou plutôt, en ce qui nous concerne, le pseudo-hermaphrodisme, était déjà connu sous l'antiquité ; mais la première observation constatant une hypertrophie des surrénales chez un sujet présentant un pseudo-hermaphrodisme féminin semble devoir être due à l'anatomiste napolitain DE CRECCHIO en 1865.

En 1887, PHILLIPS décrit chez certains sujets atteints d'hyperplasie des surrénales, des symptômes évoquant une crise addisonienne survenant quelques semaines après la naissance et entraînant rapidement la mort.

En 1891, F. MARCHAND constate qu'il existe un rapport entre l'hyperplasie des surrénales et le pseudo-hermaphrodisme féminin.

En 1905, FIBIGER rapporte des cas où les sujets, morts dans un tableau de déshydratation avec vomissements et diarrhée, sont porteurs de grosses surrénales.

En 1910, APPERT introduit le terme de **virilisme** surrénal.

En 1911, GALLOIS écrit une thèse sur le syndrome surrénogénital.

En 1925, DEBRE et SEMELAIGNE rapportent le cas d'un enfant de sexe masculin avec des organes génitaux

externes normaux, porteur d'une hyperplasie congénitale des surrénales, mort dans un tableau de déshydratation aiguë. Peu à peu donc, la notion d'hyperplasie congénitale des surrénales virilisante et ses diverses manifestations cliniques, s'affirme.

En 1939, avec BUTLER, ROSS et TALBOT, qui mettent en évidence des troubles électrolytiques semblables à ceux rencontrés au cours des crises addisonniennes, troubles améliorés par l'administration de sel, la maladie entre dans sa phase biologique.

L'ère génétique s'ouvre grâce au très important travail qu'entreprend CHILDS et ses collaborateurs, dès 1936 dans le Maryland. Ceux-ci démontrent, par l'étude de 181 cas répartis sur 66 familles, que l'affection est due à un gène autosomique récessif ; ils en déterminent la fréquence générale pour la population étudiée comme nous l'avons vu plus haut.

La phase biochimique voit le jour en 1937. BUTLER et MARRIAN isolent le prégnanétriol des urines d'une femme atteinte par la maladie ; ce métabolite va, peu à peu, jouer un rôle considérable dans le diagnostic de celle-ci.

En 1940, WILKINS montre que le syndrome de perte de sel survient chez 30 % des sujets atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales ; puis, grâce à sa ténacité, après avoir essayé de freiner la sécrétion des androgènes surrénaux par un apport exogène de composés semblables à la testostérone, il découvre l'efficacité de l'administration

de doses, relativement minimales, de Cortisone. On peut dire qu'avec WILKINS, la maladie est entrée dans sa phase thérapeutique franchissant ainsi l'étape décisive de son histoire.

En 1952, NELSON et SAMUELS mettent au point des méthodes permettant de doser le taux de la cortisolémie, ce qui permet à KELLEY, BONGIOVANI, CHRISTY, WALLACE et JAYLER de montrer que celle-ci est souvent basse et ne s'élève pas après stimulation par l'A.C.T.H.

En 1954, BONGIOVANI et CLAYTON mettent au point des méthodes permettant de doser le pregnanetriol urinaire plus facilement, ce qui leur permet de montrer que son taux est toujours élevé chez les sujets atteints.

En même temps, COX et MARRIAN établissent les taux normalement retrouvés chez les sujets sains.

A la même époque, JAYLER fonde et démontre l'hypothèse d'un blocage enzymatique empêchant la transformation de la 17 hydroxyprogesterone en cortisol : c'est le défaut de 21 hydroxylation.

En même temps, PINCUS et HECHTER, par des travaux considérables sur l'étude par perfusion de glandes surrénales de bœuf, mettent en place les différentes étapes de la biosynthèse du cortisol dans le cortex surrénalien.

En 1961, FUKUSHIMA, par son étude isotopique,

démontre que le prégnanetriol urinaire dérive de la 17 hydroxyprogestérone surrénalienne.

En 1965, la maladie semble vouloir entrer dans une ère nouvelle, en effet : JEFFCOATE émet l'hypothèse d'un diagnostic précoce, in utero, de la maladie, par l'étude du liquide amniotique.

Depuis lors, comme nous le verrons plus loin, de nombreux travaux s'orientent dans cette voie, nous permettant de penser que va bientôt s'ouvrir l'ère préventive quant aux différentes manifestations de ce déficit enzymatique.

R A P P E L B I O C H I M I Q U E E T P H Y S I O L O G I Q U E

Le cortex surrénalien possède un équipement enzymatique qui lui permet d'effectuer la synthèse de la plupart des stéroïdes à partir d'un matériau de base, le cholestérol.

Il est habituel de classer les stéroïdes en catégories qui les définissent, à la fois, par leur structure chimique et leur action physiologique sur l'organisme.

On peut en distinguer, donc, quatre sortes :

- 1° Les corticostéroïdes proprement dits à 21 atomes de carbone qui regroupent :
 - a) Les minéralocorticoïdes qui contrôlent le métabolisme de certains électrolytes, dont le type est l'aldostérone.
 - b) Les stéroïdes néoglycogénétiques, souvent nommés glucocorticoïdes, dont le type est le cortisol.
- 2° La progestérone et ses apparentés à 21 atomes de carbone.
- 3° Les androgènes stéroïdes, à 19 atomes de carbone eux-aussi.

4° Les oestrogènes qui ne possèdent que 18 atomes de carbone.

L'étude de la synthèse du cortisol permet de figurer dans un même schéma le mécanisme biochimique physiologique normal et les diverses atteintes de cette synthèse, pour tel ou tel déficit enzymatique.

Ce tableau indiquant le déroulement de la synthèse du cortisol et de l'aldostérone, dans ses principales étapes, est divisé en trois, suivant les manifestations cliniques des déficits enzymatiques correspondants.

Dans le premier temps de la synthèse, jusqu'à la progestérone (1) qui est aussi indispensable, à la synthèse des androgènes, tant d'origine surrénale que gonadique, tout déficit enzymatique entraînera une chute du taux des androgènes et la possibilité d'un pseudo-hermaphrodisisme masculin.

Dans le deuxième temps, depuis le stade de la progestérone, jusqu'à celui du cortisol (2) tout déficit enzymatique correspondant entraîne une augmentation du taux des androgènes d'origine surrénalienne et la possibilité d'un pseudo-hermaphrodisisme féminin chez la fille et d'une pseudo-puberté précoce chez le garçon.

Dans ces deux stades de la synthèse des corticostéroïdes, affectant la production du cortisol, l'on retrouve, par voie de conséquence, une hyperplasie des surrénales, qui est absente quand le déficit enzymatique touche les stades ultimes (3) de la synthèse de l'aldosté-

TABLEAU DES DEFICITS ENZYMATIQUES
CONGENITAUX DES SURRENALES

	Morphologie	Métabolites	Enzymes	Auteurs
S U R R E N A L E S	(1)			
	Pseudo-herma-	<u>CHOLESTEROL</u>		
	phrodisme mas-	... 20 ou 22 Hydro-		PRADER
	culin possible	... xylase		
	par chute des	... 20 ou 22 Des-		CAMACHO
	androgènes de	... motase		MIGEON
	la surrénale	<u>PREGNENOLONE</u>		
	et du testicule	... 3 Beta déshy-		BONGIOVANNI
	foetaux.	... drogénose		
		... Delta 5 Isomé-		
		... rase.		
H Y P E R P L A S I E	(2)			
	Pseudo-herma-	<u>PROGESTERONE</u>		
	phrodisme fémi-	... 17 Hydroxylase		(BIGLIERI
	nin possible ou	<u>17 OH PROGESTERONE</u>		(SUTHELLAND
	pseudo-puberté	... 21 Hydroxylase...		WILKINS
	précoce par aug-	<u>11 DESOXYCORTISOL</u>	<u>DOCA</u>	
	mentation des	... 11 Hydroxylase...		
	androgènes de la	<u>CORTISOL</u>	<u>COMPOSE "B"</u>	
	surrénale foeta-	18 HYdroxylase...		VISSER
	le.			
P a s d' H Y P E R P L A S I E d e s S U R R E N A L E S	(3)			
	Taux normal		<u>18 OH "B"</u>	
	d'androgènes			
	Organes génitaux externes	... 18 Deshydrogène...		(ULICK
	normaux.	<u>ALDOSTERONE</u>		(ROYER

d'après SERINGE & ALLANEAU

rone et, dans ce cas, il n'existe pas non plus de trouble de la synthèse des androgènes. Les organes génitaux externes sont respectés, et, donc, normaux.

Nous venons, dans ce bref rappel, de revoir l'aspect biochimique de la synthèse du cortisol et les différentes conséquences qu'un déficit enzymatique aux divers stades de son déroulement peut engendrer.

La physiologie de tels phénomènes repose sur le concept de l'axe endocrinien hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien.

En effet, la synthèse du cortisol est sous la dépendance directe de l'hormone corticotrope sécrétée par l'antéhypophyse (A.C.T.H.).

On a pu démontrer que l'A.C.T.H. agissait sur la surrénale de deux façons : l'une visant à augmenter rapidement le taux de la cortisolémie par l'excrétion des réserves de la glande en cortisol (trois minutes après l'injection intraveineuse d'A.C.T.H., le taux du cortisol dans le sang des veines surrénales peut doubler) ; l'autre en stimulant la synthèse, permet, à plus long terme, d'augmenter la cortisolémie, tout en jouant sur la trophycité de la glande : l'absence d'A.C.T.H. engendrant une hypoplasie des surrénales, voire une atrophie ; une élévation prolongée de son taux dans l'organisme se traduit par une hyperplasie des surrénales.

Les mécanismes régissant la sécrétion de l'A.C.T.H. sont complexes, l'un d'eux est bien connu et démontré, c'est la variation du taux de la cortisolémie induisant en retour les variations en raison inverse de la sécrétion de l'A.C.T.H.

Mais ce mécanisme est loin d'être le seul : en effet, de nombreuses stimulations neurogènes et stomatiques variées peuvent engendrer une augmentation de la sécrétion d'A.C.T.H.

Enfin, la sécrétion de l'A.C.T.H., en dehors de toute modification occasionnelle, connaît un rythme circadien qui semble nettement influencé par les alternances de veille et de sommeil.

Au centre de la régulation de ces divers mécanismes, l'hypothalamus et l'émminence médiane, reliés au lobe antérieur de l'hypophyse par un système porte, joue un rôle majeur : c'est à ce niveau que semblent converger toutes les informations devant influencer la sécrétion de l'A.C.T.H.

Le support de la commande hypophysaire, par les centres supérieurs, serait une substance de type hormonal (C.R.F.) dont les différentes caractéristiques sont encore en voie de définition.

Chacun des trois mécanismes régissant la sécrétion de l'A.C.T.H. intervient de façon différente dans l'expression clinique du déficit en 21 hydroxylase.

Le premier, mettant en jeu le taux de la cortisolémie, est, sans doute, responsable de l'augmentation de la stimulation des synthèses corticosurrénales par l'A.C.T.H. La conséquence première est une accumulation des précurseurs et la déviation de la synthèse vers les androgènes, ce qui est à l'origine même de la perturbation génitale. Mais, du fait même, si ce mécanisme engendre le trouble androgénique, il est le fondement de la thérapeutique par les corticostéroïdes, qui vise à freiner la sécrétion de l'A.C.T.H. par l'hypophyse.

Le second mécanisme mettant en jeu les modifications de l'équilibre interne et externe, peut, dans certains cas, expliquer l'apparition des accidents aigus si l'on se réfère à certains travaux visant à démontrer le rôle que peuvent jouer certains précurseurs du cortisol quand ils sont excrétés en quantités anormales. La 17 alpha hydroxyprogestérone aurait un rôle favorisant l'excrétion urinaire du sodium, peut être en inhibant l'action de l'aldostérone.

D'autre part, ces métabolites anormaux auraient pour effet d'augmenter le déficit enzymatique lui-même, ce qui pourrait expliquer dans certains cas la révélation tardive de l'affection à l'occasion d'une hypersécrétion d'A.C.T.H., comme nous le verrons plus loin.

Enfin, le troisième mécanisme est important à connaître dans la conduite de la thérapeutique car il indique l'horaire de la posologie journalière, permettant de diminuer de façon appréciable les doses du produit employé.

P R E M I E R E O B S E R V A T I O N

Ch. Jean-Charles, né le 8 janvier 1967, est adressé dans le Service le 18 novembre 1970, âgé de 4 ans, pour des signes de puberté précoce.

Dans ses antécédents, on note que :

La grossesse s'est bien déroulée, l'accouchement a eu lieu quinze jours après le terme, l'enfant a crié tout de suite ; son poids de naissance était de 4 100 grammes, sa taille de 58 centimètres.

Son développement staturo-pondéral était normal, ainsi que son développement psycho-moteur : il a marché à 16 mois ; il parlait correctement vers 2 ans ; enfin, il fréquente l'école depuis avril 1970.

Il a eu la varicelle à l'âge de 2 ans.

Les vaccinations antivariolique ainsi que le D.T. Coq.Polio ont été pratiquées.

Aucun problème particulier n'est donc apparu jusqu'alors : ni diarrhée, ni infections à répétition.

Dans la fratrie, existe un frère aîné âgé de 8 ans, bien portant, n'ayant encore présenté aucun signe de puberté précoce, ni avance staturale.

Enfin, on ne retrouve pas d'antécédents pathologiques chez les parents.

L'histoire de la maladie commence trois mois auparavant par la découverte, par sa mère, d'un poil pubien. Il n'a été remarqué ni changement dans son comportement, ni trouble du caractère, ni, apparemment, de trouble de la croissance; enfin, ses érections ne sont pas très fréquentes en comparaison de son frère aîné ; il ne s'est jamais souillé.

L'examen d'admission montrait un enfant en bon état général ; une taille de 114 cm, soit plus 12 % à l'abaque de Scholler correspondant à plus de 3 déviation standard à l'échelle de Sempé ; un poids de 20 kg, soit plus 2 déviation standard à l'échelle de Scholler.

Le morphogramme pratiqué par l'étude des mensurations segmentaires s'est révélé normal. Enfin, la maturation osseuse déterminée par les tables de Grenache et Pyle, montre un âge osseux de 7 ans et demi.

L'examen somatique est normal ; en particulier il n'existe pas d'hypertension artérielle.

L'examen des caractères sexuels montre des

organes génitaux externes bien développés : le pénis mesure 7 cm de longueur et 6 cm de circonférence ; le scrotum est plissé et légèrement pigmenté, les poils pubiens sont longs, frisés et épais, leur répartition et leur importance correspondent au stade P2 P3 de l'échelle de Prader.

Les testicules sont perçus des deux côtés, de consistance normale pour l'âge chronologique. Enfin, il n'existe pas de gynécomastie, les aréoles mammaires ont environ 2 cm de diamètre et sont pigmentées normalement. Il n'y a pas de poils axillaires, ni de barbe.

La voix de l'enfant est un peu rauque et il existe, sur le plan psychologique, une agressivité importante.

Sur le plan biologique :

L'hémogramme est normal, ainsi que l'urée et la glycémie. L'ionogramme sanguin est également normal.

Le dosage des stéroïdes urinaires montre, avant tout traitement, un taux élevé de 17 cétostéroïdes à 10,8 mg par 14 heures et un taux normal de 17 hydroxystéroïdes à 1,3 mg par 24 heures.

Le dosage des F.S.H. urinaires montre un taux

inférieur à 6 unités souris.

Ainsi l'hypothèse de pseudo-puberté précoce d'origine surrénalienne, déjà évoquée devant l'absence de modification des testicules, se confirme devant le taux bas des gonadotrophines.

Le dosage qualitatif et quantitatif des différents stéroïdes urinaires montre une élimination élevée de prégnanetriol : 14,5 mg par 24 heures, ainsi que de déhydroépiandrosterone : 0,5 mg par 24 heures.

Androstérone + éthiocholanolone sont à 3,5 mg par 24 heures. Enfin, les 17 cétooxygénés en 11 à 3 mg par 24 heures.

Un test de freination par la DEXAMETHASONE est envisagé pour éliminer une tumeur surrénalienne et confirmer le diagnostic d'hyperplasie des surrénales.

Le DECADRON est utilisé à la dose de 1,5 mg par 24 heures, ce qui amène, en quelques jours, une chute du taux du prégnanetriol urinaire à 0,2 mg par 24 heures.

La positivité du test de freination permet alors d'affirmer qu'il s'agit d'une hyperplasie virilisante congénitale des surrénales. L'absence d'hypertension

artérielle, d'une part, l'élimination importante de prégnanetriol et la répartition régulière entre androstérone et éthiocholanolone, l'élévation des 17 cétostéroïdes oxygénés en 11, permettent de localiser le bloc métabolique au niveau de la 21 hydroxylase.

Enfin, sur le plan électrolytique, il n'existe pas, en régime libre, de syndrome de perte de sel.

Le traitement par la DEXAMETHASONE, à la dose quotidienne de 0,5 mg, apportant un freinage satisfaisant des surrénales (en effet, au bout d'un mois de traitement, le taux de prégnanetriol urinaire reste inférieur à 0,5 mg par 24 heures) est poursuivi dans le but de ralentir la vitesse de croissance.

La surveillance est entreprise sur l'âge osseux et les dosages hormonaux réguliers ; par ailleurs, une mise en garde de la famille et du médecin traitant est entreprise, pour prévenir les éventuels accidents d'insuffisance surrénale aigüe.

Le frère aîné, Philippe, âgé de 8 ans, est hospitalisé, en vue d'un bilan de dépistage ; mais, en fait, l'examen clinique est strictement normal ; il n'existe pas d'avance staturale, ni de maturation

osseuse et les dosages hormonaux sont normaux.

Sept mois plus tard, Jean-Charles est hospitalisé pour un nouveau bilan, en septembre 1971.

La taille est de 115 cm, l'âge osseux reste inchangé, ainsi que le développement des organes génitaux externes.

Le taux de prégnanetriol urinaire est resté inférieur à 0,5 mg par 24 heures pendant cette période.

On décide alors, dans le but d'éviter de trop freiner sa croissance, d'abandonner le DECADRON pour le CORTANCYL à la dose de 6 mg par m² et de faire un bilan tous les six mois.

Le bilan pratiqué six mois plus tard montre une prégnanetriolurie élevée ; on ne peut guère augmenter la dose de CORTANCYL sans freiner la croissance. Le problème se pose alors d'adjoindre une dose minime de DECADRON, ou de tolérer à l'instar de certains diabètes, une légère prégnanetriolurie pour permettre une croissance satisfaisante.

DEUXIEME OBSERVATION

CH. Anne-Cécile, née le 23 juin 1971, est adressée le 20 septembre 1971 dans le Service, à l'âge de 3 mois, pour bilan et traitement d'un pseudo-hermaphrodisme féminin.

La grossesse s'est déroulée sans problème ; l'accouchement était normal, à terme ; l'enfant pesait 4 500 grammes à sa naissance et mesurait 53 centimètres.

Aucun antécédent personnel n'est à noter en particulier : pas de diarrhée, ni de déshydratation.

Dans la fratrie, son frère Jean-Charles est atteint d'hypertrophie congénitale des surrénales virilisante par déficit en 21 hydroxylase.

L'examen d'admission montrait : un bon état général, un poids de 6 090 g ; un accroissement statural important ; en effet, la taille est de 66 cm, ce qui correspond à un écart de plus 4 déviations standard.

L'examen neurologique est normal, ainsi que l'examen cardiovasculaire ; la tension artérielle est à 8 au bras droit ; la palpation de l'abdomen ne met en évidence ni hépatomégalie, ni splénomégalie, ni de masse tumorale, enfin, les fosses lombaires sont libres ; l'examen pulmonaire est normal.

L'examen des caractères sexuels secondaires ne retrouve ni pilosité pubienne, ni axillaire. Par contre, l'examen des organes génitaux externes montre un pseudo-hermaphrodisme féminin du type II de la classification de Prader, comportant une hypertrophie clitorienne importante, dure, avec replis cutanés formant un prépuce antérieur, des petites lèvres normales, des grandes lèvres hypertrophiées, présentant une striation transversale, de type scrotal, avec fusion, sur la ligne médiane, sur une partie de leur hauteur ; il n'existe pas de masse palpable à leur niveau. Enfin, l'orifice vaginal et urétral sont distincts.

Sur le plan biologique :

Le bilan sanguin pratiqué montre un hémogramme normal, ainsi que l'urée, la glycémie et la calcémie ; l'ionogramme sanguin est normal, avec une natrémie à 141 mEq par litre et une kaliémie à 4,9 mEq par litre.

Le sexe chromatinien est de type féminin avec 37 % de corps de Barr.

Les dosages des stéroïdes urinaires avec un test de freination pour la dexaméthasone sont pratiqués.

Le taux des 17 cétostéroïdes urinaires en mg par 24 heures qui était de 1,8 avant le test, pour un taux normal à cet âge de 0,5, passe progressivement à 1,3 24 heures après la prise de 0,5 mg de DECTANCYL, pour se normaliser à 0,7 après neuf jours de Dexaméthasone.

Le taux de prégnanetriol en mg par 24 heures, qui était de 2,5 avant le test, suit la même décroissance : 1, puis 0,1 dans les mêmes délais.

Le diagnostic de pseudo-hermaphrodisme féminin par hyperplasie congénitale des surrénales était présumé devant l'antécédent dans la fratrie ; il est quasi certain devant le taux des 17 cétostéroïdes urinaires et celui du progranetriol avant toute épreuve. Le test de freination vient, par sa positivité, assurer le diagnostic : il s'agit donc d'un pseudo-hermaphrodisme féminin dû à une hyperplasie congénitale des surrénales, par déficit en 21 hydroxylase dans sa forme pure, c'est-à-dire sans syndrome de perte de sel.

La thérapeutique est alors entreprise par HYDROCORTISONE, à raison de 30 mg par m² par 24 heures, en deux prises quotidiennes ; soit, pour une surface de 0,32 m², 10 mg par jour ; à la moindre suspicion de

perte de sel, on utilisera la 9 ALPHA FLUOROHYDROCORTISONE à raison de 100 microgrammes par 24 heures.

Une surveillance de l'enfant tous les six mois est envisagée, comportant des mensurations, des clichés de la main gauche, pour contrôler l'âge osseux, enfin, des dosages des 17 cétostéroïdes et du prégnanetriol urinaires permettant de contrôler l'efficacité du traitement, et la bonne marche de la croissance staturale.

Une génitographie est envisagée à l'âge de 10 mois pour compléter le bilan, ainsi qu'une intervention à l'âge de deux ans, visant à adapter la morphologie génitale à une sexualité féminine normale.

RAPPEL CLINIQUE

Ces deux cas familiaux posent différents problèmes l'un en particulier éveille l'intérêt qu'on lui porte. Actuellement, ne pourrait-on pas en effet quand il existe un cas dans une famille envisager de faire un diagnostic précoce in utero pour les enfants suivants ce qui, le cas échéant permettrait d'envisager une thérapeutique précoce ayant la possibilité d'éviter en partie, voire en totalité, la masculinisation du fœtus féminin.

Si l'on considère le déficit en 21 hydroxylase dans ses différentes manifestations chronologiques et quantitatives on constate que, suivant le degré du bloc enzymatique, l'expression clinique de la maladie sera plus ou moins précoce.

Si l'on tient compte des effets de l'hypersécrétion d'androgènes, les manifestations en sont plus précoces chez la fille que chez le garçon car ses récepteurs sont très sensibles aux hormones masculinisantes : c'est donc chez elle qu'importe le plus la date de début de l'hypersécrétion. Ce fait avait été bien remarqué par Appert qui dès 1910 attribuait à sa cause la malformation génitale et la décrivait ainsi : "quant la lésion surrénale débute dans la vie embryonnaire, elle crée des hermaphrodites d'un type morphologique spécial que l'on peut caractériser d'une seule phrase : les organes génitaux internes féminins joints à des organes génitaux externes masculins" ; à la naissance le bébé a toutes les

apparences d'un garçon cryptorchide possédant une verge bien conformée, quelquefois seulement un peu hypospade et un scrotum vide.

Si l'hyperplasie surrénale a été moins précoce, il y a encore une morphologie sexuelle anormale, mais, l'anomalie, beaucoup moins complète, n'entraîne ni erreur, ni hésitation sur le sexe véritable.

Les malformations génitales de la fille sont faciles à comprendre si l'on se rappelle la physiologie de la différenciation sexuelle et de ses troubles.

Elles consistent essentiellement en la persistance du sinus uro-génital embryonnaire (qu'il faut explorer par la génitographie), en la soudure des grandes lèvres dans leur partie postérieure, et en l'hypertrophie du clitoris.

L'association de ces trois manifestations implique l'existence de l'hypersécrétion d'androgène au début du troisième mois de gestation. Les deux dernières seulement s'observent si la masculinisation commence à trois mois entre la douzième et la quatorzième semaine ; au delà se produit uniquement l'hypertrophie clitoridienne.

Les différents types de malformation ont été classés en cinq stades de gravité croissante par PRADER

Le type :

I-est représenté par l'hypertrophie clitoridienne isolée

II- associe l'hypertrophie du clitoris et des grandes lèvres, non soudées mais d'aspect scrotal, avec ébauche de sinus uro-génital où s'ouvrent par deux orifices distincts urètre et vagin.

III- où les grandes lèvres sont soudées en partie dans leur région postérieure, le sinus uro-génital ayant un orifice unique.

IV- Le clitoris prend l'aspect d'une verge hypospade avec fusion labiale complète simulant un scrotum ; l'orifice unique du sinus uro-génital s'ouvre à la base du clitoris.

V- Aspect identique à celui d'un mâle cryptorchide avec méat uro-génital à l'extrémité du gland (ce type est rare).

A la lumière de ces données cliniques et embryologiques, on conçoit aisément l'intérêt de pouvoir, dans une famille déjà atteinte par la tare, dépister en cours de grossesse l'existence du déficit enzymatique chez le fœtus ; c'est dans ce sens que certains travaux ont été effectués ces dernières années.

En tout premier lieu l'étude du taux de pregnométrol et des 17 cétostéroïdes dans le liquide amniotique des femmes ayant déjà mis au monde un enfant porteur du déficit suggéré par JEFFCOATE avait été faite par MERKATZ avant 1969. Mais il avait alors conclu que les résultats n'étaient pas significatifs, tout au plus pouvait-on faire la différence d'avec les femmes dont le fœtus était sain peu avant terme.

Peu après, l'hypothèse a été émise que les taux d'oestriol urinaire des femmes porteuses de foetus atteint par le déficit devaient être élevés puisqu'on avait remarqué leur chute quand le foetus était atteint d'hypoplasie des surrénales; en effet, dans ce sens CAMERO et COYLE rapportent une observation où de tels faits ont pu être constatés, mais cette hypothèse est à nouveau controversée, car on a pu constater des taux élevés sans anomalie foetale pour des foetus dont le poids à la naissance était comparable (on sait en effet que le taux d'oestriol urinaire varie avec le poids du foetus).

Mais les recherches continuent quant à l'étude du pregnetriol dans le liquide amniotique, plusieurs cas ont été dépistés, rapportés par J. NICHOLS en 1969 qui pense que l'on devrait pouvoir sensibiliser la méthode par des tests de dosage dynamiques, en injectant du corticoid au foetus et en contrôlant après l'évolution des taux de prégnanetriol amniotique.

En 1970 le même auteur rapporte un cas où ayant dépisté des taux élevés de prégnanetriol amniotique dans le courant du huitième mois de grossesse, il a pu voir baisser le taux de prégnanetriol après plusieurs injections d'hydrocortisone au foetus qui s'est révélé être atteint par le déficit.

Il apparaît que toutes ces tentatives de dépistage ne sont malheureusement significatives qu'en fin de grossesse. Or, il serait surtout intéressant de pouvoir poser un diagnostic plus précoce permettant, le cas échéant, une thérapeutique prévenant les anomalies génitales.

Il semble que pour y arriver l'on doive orienter les recherches sur le dosage de stéroïdes encore plus spécifiques du déficit, tels les androgènes et en particulier la déhydroépiandrostérone, la testostérone ou la delta 4 androsténone comme le suggère Maria I.M.W à la suite des tentatives de NICHOLS.

Si dès maintenant on peut oser espérer pouvoir éviter dans un avenir proche la masculinisation du fœtus féminin dans les familles touchées par le déficit, celui-ci persiste, et à la naissance, la maladie présente encore des manifestations qui mettent la vie des sujets en danger tels les accidents aigus par perte de sel, ou les atteignent dans leur croissance staturale ; enfin se posera le problème de la maturation sexuelle et de leur possibilité de procréer.

Nous allons poursuivre l'étude de ces différentes questions sur le plan diagnostic, car en effet, si nous venons d'étudier le problème du diagnostic antenatal de la maladie, celui-ci ne peut être envisagé que dans le cas d'une famille déjà touchée dans l'un de ses membres.

Il est bien évident par contre que dans la plupart des cas, le diagnostic d'hyperplasie congénitale virilisante des surrénales devra être évoqué dans des circonstances très diverses.

Tout d'abord à la naissance dans la forme que nous étudions sans syndrome de perte de sel, le diagnostic ne peut être envisagé que chez la fille dans le cadre d'un pseudo-hermaphrodisme féminin ; devant une

ambiguïté sexuelle, on doit obligatoirement pousser les investigations jusqu'à l'obtention d'un diagnostic certain.

En premier lieu une étude du sexe chromatinien par la recherche des corpuscules de Baar peut donner une orientation, mais dans certains cas il peut être nécessaire d'aller jusqu'à l'étude du caryotype.

Il est indispensable de pratiquer même en dehors de tout syndrome de perte de sel un ionogramme sanguin et urinaire qui pourront servir d'élément de référence ; enfin un dosage des stéroïdes urinaires, 17 céto-stéroïdes et 17 hydroxos qui en cas d'augmentation des 17 céto-stéroïdes devra conduire à des dosages qualitatifs et quantitatifs plus précis : dosage du prégnanetriol et des androgènes.

De toute façon, dans le cas d'un déficit en 21 hydroxylase, les tests dynamiques de freination hypophysaire par la dexaméthasone apportent la clé du diagnostic et permettent d'éliminer l'éventualité tumorale, mais il faut savoir que le taux des 17 céto-stéroïdes urinaires ne sont pas toujours significatifs chez le nouveau-né chez qui, pendant les deux premières semaines de la vie, les taux peuvent s'élever jusqu'à 2 mg/24h pour retomber à un taux normal de 0,5 mg/24h vers la quatrième semaine.

Il faut donc toujours doser le prégnanetriol qui est un des stigmates les plus spécifiques de la maladie.

Le diagnostic peut être envisagé quelquefois tardivement dans le sexe féminin sur l'apparition à la puberté d'un hirsutisme particulièrement envahissant.

ou a l'occasion d'une aménorrhée primaire. Certains cas ont même été décrits lors d'une aménorrhée secondaire, Enfin, à l'occasion d'un bilan pour stérilité, sur la vue d'une hypertrophie clitoridienne.

Beaucoup plus tardivement enfin lors de la ménopause, se révèlent parfois encore des déficits en 2I hydroxylase par un hirsutisme ou une calvitie à citer pour mémoire et dans un contexte un peu particulier on a pu découvrir un syndrome surrénogénital chez un sujet de la cinquantaine de type masculin qui présentait une asthénie, une diminution de la libido, et quelques troubles du transit intestinal. Donc chez ce sujet de petite taille 150cm, qui se souvient avoir été dans son enfance le plus grand de sa classe, puis plus tard le plus petit, l'étude de la chromatine sexuelle puis du caryotype montre qu'il s'agit en fait d'un cas de pseudohermaphrodisme féminin du type V de PRODER qui a eu une vie sexuelle masculine complète, mise à part, bien entendu une évidente stérilité. Des dosages hormonaux ont confirmé qu'il s'agissait bien d'un déficit de la 2I hydroxylation.

Chez le garçon le diagnostic est le plus souvent tardif, car en dehors des antécédents familiaux ou de la survenue d'un accident aigu par perte de sel les manifestations de la maladie ne commencent à se faire jour que vers l'âge de deux ans environ; c'est alors, comme dans le cas de la première observation, l'apparition de signes de puberté précoce qui amène à consulter. En fait, il s'agit d'une pseudo-puberté précoce avec macrogénito, les signes de puberté portent sur les caractères sexuels

secondaires : la verge, le scrotum et la pilosité pubienne ont l'aspect et le développement de ceux d'un adolescent faisant contraste avec l'absence de développement des caractères sexuels primaires ; en effet les testicules restent d'un volume normal en correspondance avec l'âge chronologique. Toutefois il ne faut pas rejeter l'éventualité d'une hyperplasie des surrénales devant une puberté précoce avec gros testicules car on a pu décrire plusieurs cas notant la présence de nodules intro-testiculaires de tissus corticosurrénaux adhérent et hyperplasique, répondant à la stimulation hypophysaire par hypersécrétion d'ACTH donnant ainsi l'aspect d'une puberté vraie, mais dans ce cas les testicules sont souvent irréguliers et on peut parfois percevoir des nodules à la palpation. Il importe de bien connaître cette éventualité car on peut éviter une biopsie voire une castration puisque ces nodules réagissent très bien au traitement et regressent comme les surrénales sous corticothérapie.

Le diagnostic peut être reconnu à un âge plus tardif et n'être évoqué que lors d'un bilan pour stérilité voire même pour une asthénie ou des troubles digestifs à type de diarrhée et de vomissements.

Il apparaît donc que, mis à part le problème de la découverte tardive chez un pseudohermaphrodite masculin du type V de Proder, dans bien des cas le déficit semble avoir été latent jusqu'à une certaine période de la vie et que subitement celui-ci s'aggrave et revêt une expression clinique.

A ce sujet on s'est longtemps demandé s'il fallait parler de déficit acquis ; il semblerait que le déficit soit pré-existant et que le blocage deviendrait plus important sous l'influence d'une stimulation hypophysaire accrue.

En effet, on a pu constater que le déficit enzymatique pouvait être révélé dans les cas frustrés par des injections d'ACTH, ceci s'expliquant par le fait que la présence des métabolites anormaux en quantité accrue augmentait le blocage enzymatique en diminuant le taux de la cortisolémie qui jusqu'alors était normal et suffisait à entretenir l'équilibre hypophyso-surrénal.

Ces conditions expérimentales révélant un blocage minime, infraclinique, sont réalisées aux différentes étapes de la vie ; en effet, lors de la puberté il existe un accroissement de la stimulation des surrénales. D'autres circonstances entraînent des conditions identiques, les états de stress : certains cas de déficit latent ont été mis à jour par une intervention chirurgicale, une maladie infectieuse, enfin, on a pu décrire l'apparition d'une aménorrhée secondaire avec virilisation progressive et hirsutisme au décours d'un accouchement chez une jeune femme apparemment indemne jusqu'alors. Des dosages hormonaux ont confirmé l'existence d'un déficit en 21 hydroxylase, il est plausible de penser que dans ce cas, l'épreuve de la grossesse et de l'accouchement en particulier ont joué le rôle déterminant dans la mise à jour du déficit. Enfin la ménopause peut induire, par la défrenation hypophysaire qu'elle entraîne, une augmentation de la sécrétion d'ACTH et ainsi, révéler dans certains cas un déficit latent jusqu'alors.

Une fois résolu le problème du diagnostic, trois problèmes cliniques majeurs existent dans les deux sexes, et sur lesquels vont porter tous les efforts de la thérapeutique

- la croissance staturale
- les accidents aigus qui peuvent survenir même quand le traitement est bien ajusté et régulièrement surveillé
- enfin le problème de la puberté et de la fertilité des sujets.

Le problème de croissance qui existe chez les enfants repose sur le fait que les androgènes induisent une avance staturale importante par accélération de la maturation osseuse avec soudure précoce des cartilages de conjugaison.

Il existe donc une avance staturale souvent considérable avec avance de l'âge osseux mais par contre l'âge dentaire et l'âge mental restent en rapport avec l'âge chronologique. Ces enfants qui sont grands avec d'importantes masses musculaires, un morphotype masculin dans leur première enfance deviennent progressivement petits par rapport aux enfants de leur âge et n'atteignent en définitive rarement plus de 150 cm en dehors de toute thérapeutique.

Bien que 70% des hyperplasies congénitales des surrénales par déficit en 21 hydroxylase ne présentent pas de syndrome de perte de sel, des accidents aigus peuvent survenir inopinément malgré le traitement, aussi importe-t-il de savoir les prévenir d'une part, mais aussi de bien les reconnaître dans leurs manifestations.

Ces accidents qui peuvent survenir sans cause déclenchante sont souvent fréquents dans la première enfance bien que des accidents mortels peuvent encore se voir après l'âge de 7 ans. On a pu noter comme causes : les maladies contagieuses communes de l'enfance, les infections des voies respiratoires, les entérites, les hépatites virales, les infections urinaires, bref toute infection et toute agression, en particulier la diminution ou l'arrêt intempestif de la thérapeutique ; enfin, comme le souligne P. COUROUBLE dans sa thèse, les interventions chirurgicales sont rarement sources d'accident, car elles ne sont entreprises qu'avec les précautions requises et une surveillance particulière. Il insiste sur les manifestations de ces accidents dont les symptômes les plus fréquents sont les vomissements avec évolution vers la déshydratation aiguë et le collapsus. Le collapsus peut lui-même survenir et sans aucun prodrome, c'est pourquoi il faut s'attacher à noter chez ces enfants le moindre changement de comportement ou du caractère qui peut annoncer la survenue d'un accident, enfin à tout moment peuvent survenir des crises convulsives généralisées précédées ou non de troubles digestifs.

La gravité de tels accidents insiste-t-il laisse peu de temps pour rechercher les signes biologiques d'insuffisance surrénale aiguë ; l'abaissement de la natrémie est le signe le plus constant, bien qu'elle puisse être encore normale à l'apparition des premiers troubles.

Pour le problème de la puberté et de la fertilité nous avons pu voir qu'en l'absence de traitement, l'aménorrhée primaire chez la jeune fille, la stérilité chez l'homme et la femme, étaient parfois les premiers signes du diagnostic quand le déficit avait été reconnu.

En dehors de tout traitement et si le déficit est minime, la puberté peut se passer normalement et l'homme comme la jeune femme peuvent être féconds. Le déficit venant se révéler tardivement à l'occasion d'une grossesse. Si le déficit est plus important, la sécrétion d'androgènes trop forte freine l'activité gonatotrope hypophysaire, si aucune thérapeutique n'est instituée, et la puberté ne se fait pas.

T H E R A P E U T I Q U E

Nous avons pu voir, jusqu'à maintenant, les différentes manifestations de la maladie sur lesquelles vont peser les efforts de la conduite thérapeutique : la virilisation des organes génitaux externes, dans le sexe féminin, la croissance staturale, les accidents aigus, enfin la puberté et la fertilité.

Actuellement, quand il existe une hypertrophie clitoridienne très importante, une soudure avancée des grandes lèvres, le recours à la chirurgie donne le plus souvent des résultats satisfaisants, en sachant qu'il est préférable de pratiquer l'exérèse du clitoris hypertrophié, plutôt que son amputation.

Les données des recherches sur le diagnostic anténatal précoce de la maladie font espérer que l'on pourra, dans certains cas, éviter la masculinisation du fœtus féminin.

La croissance staturale des enfants atteints d'hyperplasie surrénale congénitale virilisante est un point délicat de la surveillance thérapeutique. En effet, il faut, d'une part obtenir, grâce à l'utilisation de la corticothérapie, un freinage suffisant de la production d'androgènes par les surrénales, ce qui évitera la soudure précoce des épiphyses, permettant ainsi à la croissance staturale de se prolonger, le sujet pouvant alors

atteindre une taille satisfaisante, d'autre part, il faut maintenir les doses du corticoïde employé au minimum nécessaire pour obtenir cet effet, en évitant le freinage de la croissance par la corticothérapie, elle-même.

Ce résultat est d'autant plus difficile à obtenir que, pendant les premières années de la vie, surviennent les accidents aigus, les infections intercurrentes, les fièvres éruptives, les vaccinations.

Or, d'après RAPPAPORT et CORNU, on a pu constater chez les sujets traités que tout retard de croissance acquis pendant les deux premières années de la vie ne pouvait être rattrapé.

L'hydrocortisone semble pouvoir freiner efficacement la sécrétion d'androgènes, tout en freinant le moins possible la croissance, et, pour ces mêmes auteurs, la dose permettant de maintenir un taux normal de prégnatetriol, sans engendrer d'hypercorticisme, se situe entre 30 et 40 mg/m²/24 h.

Enfin, ils insistent sur les méfaits des surdosages prolongés au décours des accidents aigus, tendant à favoriser les surinfections en milieu hospitalier, et, par là même, prolonger la durée du surdosage.

Enfin, il apparaît à la lumière de l'existence d'un rythme circadien dans la sécrétion de l'A.C.T.H. montrant que le maximum de production de cette hormone

se situe aux alentours de minuit, que, par une répartition judicieuse des prises, on pourrait en administrant le corticoïde le soir, réduire la dose minimum efficace. Mais l'application en est difficile chez l'enfant, aussi la mise au point d'une hydrocortisone légèrement retard dans son action, administrable par voie orale, apporterait-elle un grand progrès pour la croissance staturale des enfants traités ainsi.

Quant au choix du corticoïde, l'hydrocortisone semble devoir être employée jusqu'à la fin de la croissance, en raison de son action plus physiologique et peu freinatrice.

Dans la première observation, nous avons vu que la dexaméthasone avait été employée dans un premier temps pour ralentir la vitesse de croissance, puis, après quelques mois, l'effet désiré étant obtenu, le traitement a été poursuivi par le cortancyl.

Enfin, quand la croissance du sujet est terminée, il est alors intéressant de prendre le relais par la dexaméthasone dont l'action, presque exclusivement freinatrice sur l'hypophyse, permet d'utiliser des doses minimes, évitant ainsi les inconvénients de l'hypercorticisme.

Comme nous l'avons vu plus haut, la survenue d'accidents aigus, même dans la forme pure de la maladie, sans perte de sel, est à craindre à tout instant, malgré une thérapeutique bien équilibrée et une surveillance

:

régulière, chez les enfants atteints par le déficit en 21 hydroxylase.

Il est important de souligner, une fois de plus, la disproportion entre l'élément déclanchant les accidents, qui peut être parfois très minime, le plus fréquemment une infection intercurrente banale, et la gravité de l'accident dont les manifestations majeures sont la déshydratation aiguë, avec perte de sel, vomissements et diarrhée.

A tout moment de l'épisode aigu, et parfois même sans prodrome, peuvent survenir un collapsus cardiovasculaire, ou des crises convulsives généralisées.

Dans la conduite du traitement, JOB, CAMLORBE et coll. distinguent trois chapitres : le traitement d'entretien de la maladie, le traitement préventif des accidents aigus, enfin, le traitement d'urgence de ces accidents.

Pour la conduite du traitement d'entretien, nous avons vu, à propos de la croissance staturale, que la préférence allait à l'hydrocortisone, tant que celle-ci n'était pas achevée.

De même, si un syndrome de fuite sodée est reconnu, il est nécessaire d'employer l'hydrocortisone pour le traitement d'entretien, car l'usage exclusif de la dexaméthasone, ou de la prednisone, semble augmenter la fréquence et la gravité des accidents.

Mais, dans certains cas, on a pu constater l'heureux effet de l'association d'un corticoïde de synthèse au traitement de base par l'hydrocortisone.

Dans les cas où il existe un syndrome de fuite sodée, dans les premières années de la vie, et parfois plus, si la fuite sodée persiste, il faut associer au traitement de base par l'hydrocortisone, un supplément à la ration sodée, et l'administration simultanée d'un minéralo-corticoïde ; à la desoxycorticostérone injectable, utilisée jusqu'à ces dernières années, il faut préférer actuellement l'administration quotidienne, par voie orale de 9 alpha fluorohydrocortisone, à raison de 0,05 à 0,2 mg/24 h.

Pour le traitement préventif, il faut l'entreprendre dès qu'un accident risque de se produire, soit qu'une affection quelconque se déclare, soit que l'on ait à prévoir une intervention chirurgicale, soit enfin, qu'un des signes annonciateurs se manifeste : changement d'humeur de l'enfant, troubles digestifs mineurs : souvent banal en apparence, mais qui, dans bien des cas, est le premier signe avant-coureur de l'accident aigu.

Le traitement préventif consistera, le plus souvent, à doubler la dose d'hydrocortisone habituelle, dans les affections, bénignes en apparence.

En cas d'affection importante, ou de traumatisme, il faut multiplier la dose par 4 ou 5, et par

8 ou 10, en cas d'intervention chirurgicale, ou de maladie grave. Tant qu'il n'existe pas de trouble digestif, la dose quotidienne ainsi augmentée peut être administrée par voie orale, en 4 prises par 24 h.

En cas de vomissement, ou de nausées, la voie intramusculaire est nécessaire, et répartie en 2 injections/24 h. Cette dose forte doit être maintenue 2 ou 3 jours, puis réduite en fonction de la durée de la maladie intercurrente.

Devant l'accident d'insuffisance surrénale aiguë, le traitement d'urgence est indispensable, mettant en oeuvre une perfusion glucosée à 10 % (200 à 250 ml/kg/24 h) contenant du chlorure de sodium, au taux de 5 à 7 ‰ et de l'hémiscéccinate d'hydrocortisone à dose élevée de 10 à 20 mg/kg/24 h., sans craindre le surdosage. Le quart de la quantité de liquide prévue pour 24 h. doit être administré pendant les deux premières heures.

S'il existe une déshydratation ou une hyponatrémie, il faut ajouter, par voie intramusculaire, 0,25 à 0,50 mg/24 h. de désoxycorticostérone.

Pour ce qui concerne la survenue de la puberté et la fécondité chez les sujets atteints par le déficit en 21 hydroxylase, nous avons vu plus haut que ces événements pouvaient, dans certains cas où l'atteinte était suffisamment fruste pour ne pas avoir d'expression clinique, révéler la maladie, soit par une stérilité, chez

l'homme, un retard pubertaire, une aménorrhée primaire, ou une aménorrhée secondaire après une grossesse, chez la femme.

Chez le sujet traité tôt dans l'enfance, la puberté survient normalement et ces enfants seront généralement féconds.

Chez la fille traitée plus tard, mais avant que l'âge osseux n'ait atteint 11 - 12 ans, les signes de virilisation régressent en partie pour ce qui est de l'hirsutisme ; la morphologie se féminise, le diamètre bisacromial se réduit au dépend du diamètre bicrète, la voix devient plus aigüe, et la puberté se fera normalement quelques années plus tard.

Mais si l'âge osseux a atteint, ou dépassé, celui correspondant à l'âge pubertaire, les signes de puberté chez la jeune fille ou la jeune femme peuvent apparaître de façon explosive : en quelques mois les règles apparaissent, les seins se développent et, si l'on suit la courbe thermique du sujet, on peut constater qu'apparaissent rapidement, en quelques mois, des cycles ovulaires -ainsi de nombreux cas de grossesse ont été observés-.

Sur une série de 17 grossesses, on a dénombré : 6 accouchements par les voies naturelles, 7 césariennes et 4 avortements.

Pendant la grossesse, on s'est demandé s'il

fallait poursuivre le traitement corticoïde, pensant qu'il pourrait avoir un effet tératogène sur le fœtus ; en fait, il semble qu'il n'en soit rien, et l'on aurait des raisons plus valables de ne pas interrompre le traitement. En effet, la défécination hypophysaire entraînerait une reprise de la sécrétion d'androgènes par la surrénale, ce qui aurait pour conséquence de masculiniser un fœtus de sexe féminin, et, par ailleurs, les épisodes de nausées et de vomissement, au début de la grossesse, pouvaient entraîner la survenue d'accidents aigus, si la thérapeutique n'était toujours étroitement surveillée.

Enfin, lors de l'accouchement, il semble logique de procéder à une inflation thérapeutique, de courte durée dans une optique préventive, quant aux accidents aigus. Le risque pour une mère homozygote à la tare, ce qui est alors le cas, d'avoir un enfant atteint, est de 1 pour 100, à 1 pour 200.

En fait, dans les cas rapportés jusqu'à maintenant, aucun des enfants nés d'une mère atteinte par le déficit, ne s'est révélé être homozygote à la tare.

D'aucuns se sont demandé s'il était souhaitable que les sujets atteints procréent, venant ainsi augmenter le nombre des hétérozygotes et, donc le risque, dans les générations suivantes, d'augmenter le nombre possible des sujets atteints.

Mais d'autres s'accordent pour penser qu'il n'y aurait pas plus de raisons, étant donné les possibilités thérapeutiques actuelles, d'empêcher ces sujets de procréer, étant donné qu'on ne se pose même pas le problème pour les jeunes diabétiques, dont la maladie possède des risques souvent comparables, quand on évoque la sujétion thérapeutique et les accidents évolutifs qu'on connaît.

CONCLUSION

L'hyperplasie congénitale virilisante des surrénales, par déficit en 21 hydroxylase entrainé, il y a vingt ans à peine, dans l'ère thérapeutique. Son étude n'a cessé depuis de progresser, surtout dans la connaissance la plus exacte possible des mécanismes biochimiques qui ont leur siège dans le cortex surrénalien. Le diagnostic biologique de l'affection est devenu aisé, grâce aux dosages précis des stéroïdes urinaires et bientôt, plasmatique ; les tests dynamiques apportent un diagnostic de certitude.

Il est donc relativement simple devant une manifestation clinique évocatrice de la rattacher à sa cause ainsi que nous avons pu le voir dans la deuxième observation. Mais toute la difficulté réside le plus souvent pour le non spécialiste ainsi qu'en témoigne la première observation, dans la découverte des signes cliniques appelant les investigations biologiques si l'on considère la grande variété des modes de révélation de la maladie aux différents âges de la vie. Enfin, il peut arriver que les tests biologiques simples soient négatifs, au quel cas l'absence de prégnanetriol urinaire doit conduire au test à l'A.C.T.H. qui met en évidence des formes biologiquement muettes en apparence.

Un point semble devoir être acquis très prochainement : la possibilité de poser un diagnostic très pré-

coce, dans le deuxième trimestre de la grossesse, ce qui permettra d'envisager les modalités d'une thérapeutique visant la prévention de la masculinisation des fœtus de sexe féminin, quand on a la notion d'antécédents familiaux.

La conduite thérapeutique donne la faveur tant que la croissance n'est pas achevée à l'hydrocortisone à raison de 30 mg/m²/24 h. en sachant prendre les mesures nécessaires à la moindre suspicion d'accident aigu pendant laquelle le recours adjuvant à la 9 alpha fluorohydrocortisone est nécessaire. Malgré l'apparente simplicité du traitement et de sa surveillance, on doit bien souvent constater que les enfants n'atteignent pratiquement jamais la taille normale et que, par ailleurs, il peut être raisonnable dans les cas difficiles à équilibrer, d'accepter la persistance d'une prégnanetriolurie modérée.

Il apparaît par contre, avec le recul important que l'on possède pour de nombreux sujets traités, que l'on puisse donner aux sujets atteints la possibilité de mener une vie normale, avec accès à la procréation, tant chez la femme que chez l'homme, leur descendance n'ayant qu'une chance sur deux cents d'être touchée par la tare.

Mais dans tous les cas, il faut avoir toujours présent à l'esprit, même chez les sujets où le déficit enzymatique semble minime, où il n'existe aucune mani-

festation de perte de sel, que ces sujets sont constamment à la merci d'un accident aigu d'insuffisance surrenale et en particulier, dans les premières années de la vie.

B I B L I O G R A P H I E

- ALBEAUX FERNET Peripéties du diagnostic d'une hyperplasie cong. des surrénales.
Sem. des Hop. 1970, 14 Mars - 46 - N° 13 : 853 - 856.
- FOURNIER A., et coll. Problèmes posés par un pseudo-hémaphrodisme surrénalien vu tardivement.
J. Sc. Med. de Lille, 1969 - T. 87 - N° 3 : 243 - 248
- JOB J. C., CAMLORBE P. et coll. Les accidents aigus au cours du traitement de l'hyperplasie surrénale congénitale virilisante par défaut de 21 Hydroxylase.
Ann. Pediat., 1970 - Vol. 17 - N° 6-7 : 426 - 431.
- COYLE Mary G., METHVEN CATHRO D., BERTRAND J. Ante-natal Diagnosis of adrenocortical hyperplasia.
Lancet London - Apr. 5, 1969 : 732.
- OAKLEY R. E. Antenatal diagnosis of adrinocortical hyperplasia .
Lancet London, Apr. 26, 1969 : 886.
- NICHOLS John Antenatal diagnosis of the adrenogenital Syndrom.
Lancet London - 1 : Nov. 15, 1969 : 1068
2 : Jan. 10, 1970 : 83.
- MERKATZ Prenatal diagnosis of the adrenogenital Syndrom.
Journ. of Ped., St Louis, 1969 - Dec., 75 - N° 6 - Part I : 977 - 982.

- RAPPAPORT R. et CORNU G. La croissance staturale au cours de l'hyperplasie surrénale congénitale virilisante, traitée par l'hydrocortisone.
Journée parisiennes Pédiat., ed. Flammarion, 1968 : 67 - 76.
- SERINGE Ph. Aspects multiples des déficits enzymatiques congénitaux des surrénales.
Annales de Méd. Interne, 1969 - 120 - N° 8 - 9 : 507 - 522.
- BONGIOVANNI Alfred M. et coll. The adrenogenital syndrom.
The new england Jour. of Med. - 1 vol. 268 - N° 23 : 1283 - 1289.
- 2 : N° 23 - 25 : 1342 - 1391.
- BERDUGO Croissance dans l'hyperplasie congénitale des surrénales traitée par les corticoïdes.
Thèse, Fac. Méd., Paris, 1966.
- IRIARTE R., PEIXOTO et coll. Pseudo-puberté précoce masculine, à propos d'un cas clinique.
Rev. Franç. Endoc. Clin. Nut. et Métab., 1963 - N° 4 : 143 - 149.
- ROYER P., RAPPAPORT R. Les hyperplasies congénitales des surrénales.
Rapport du 35e congrès français de Médecine, Paris 1966, ed. Masson : 37.

- HALL R., SMITH P. A. A study of the parents of patients with congenital adrenal hyperplasia : Detaction of the heterozygotes.
Proc. Roy. Soc. of Med., London, 1970, Oct. - Vol. 63 : 1040 - 1042.
- VERNON C., STEVENS H. D. Urinary excretion of gonadotropins in congenital adrenal hyperplasia.
Pediat., Springfield, 1968, Feb., Vol. 41 : 421- 427.
- STOCKLI A., KELLER M., IKLE F. A., Syndrome surrénogénital et grossesse.
Gynecologia, Basel, 1965 - 1968 : N° 2 : 101 - 104.
- RICHARD A. Hyperplasie congénitale des surrénales.
Revue générale à propos de deux cas.
Thèse, Paris, 1968, 27 Juin.
- COUROUBLE P. Accidents aigus au cours du traitement de l'hyperplasie surrénale congénitale virilisante par défaut de 21 hydroxylase.
Thèse, Paris, 1970 : 108.
- RAPPAPORT R. Contribution à l'étude du syndrome de perte de sel au cours des hyperplasies surrénales congénitales.
- WILKINS L. The treatment of congenital virilizing adrenal hyperplasia.
Acta Endoc., 1960 - 34 - sup. 50 : 99 - 103.
- WILKINS L. Adrenogenital syndrom due to enzymatic defects in diseases of Metabolism.
American Jour. Clin. Nutr., 1961, Nov. Dec. - N° 9 : 661 - 668.

- WILKINS L. Diagnostic et traitement des maladies des glandes endocrines de l'enfance et de l'adolescence, traduit par BELAISH (Ed. Moline), 1959.
- JACOBS D., VAN DER POLL R. 17 alpha hydroxyprogesterone a salt losing steroid relation to congenital adrenal hyperplasia.
Journal clin. Endocr., 1961, 21 : 909.
- FAGLIA G. et coll. Occurrence of a virilizing syndrome after pregnancy.
Journal. Clin. Endocr., 1969, 29 Oct. : 1325 - 1329.
- BROOKS Postpubertal adrenal virilism with biochemical disturbance of the congenital type of adrenal hyperplasia.
British Med. Journ., 1960, 5 - 182 : Apr. 30 : 1294 - 1298.
- GUENEL J. et coll. Déficit en 21 hydroxylase dépisté tardivement chez un homme à l'occasion d'une ostéoné chronique.
Annales Endocr., 1967 - Janv. Fevr., 28 : 71 - 77.
- VAGUE J., BOYER J. et coll. Hyperplasie surrénale congénitale par défaut de la 21 hydroxylation. Etude de trois cas à l'âge adulte.
Annales Endocr. , Paris 1967, T. 28, N° 2 : 149 - 176.
- JOB J. C. et CAMLORBE P. La puberté normale, principales étapes cliniques et biologiques.
Rev. Praticien, 1971, 1er Avr., T. 21 - N° 10 : 1587.
- LINQUETTE M. et LEFEVRE J. Considérations physiopathologiques des insuffisances surrénales.
Rev. Prat., II Avr. 1970, T. 20, N° 11 : 1677.

- BRICAIRE H. et PHILBERT M. Hirsutisme surrénal.
Rev. Prat., 1969, T. 19, N° 28 : 4031 - 4035.
- DUPAY A. Les grossesses à haut risque. Dépistage et conduite à tenir.
La Méd. Prat., 1971, Oct. 2, N° 442 : 27.
- LINQUETTE M. et CAPOEN J. P. Rythmes circadiens et sécrétion du cortisol.
Rev. Prat., 1971 Nov. 25, T 21, N° 30 bis : 44 - 45.

